

UNIVERSIDADE DE LISBOA
FACULDADE DE MEDICINA DENTÁRIA



**DOENÇA PERIODONTAL COMO FACTOR DE RISCO
NA GRAVIDEZ:**

**PARTOS PREMATUROS E RECÉM-NASCIDOS DE BAIXO PESO À
NASCENÇA**

Rita Isabel Vieira Pisco

MESTRADO INTEGRADO

2012

UNIVERSIDADE DE LISBOA
FACULDADE DE MEDICINA DENTÁRIA



**DOENÇA PERIODONTAL COMO FACTOR DE RISCO
NA GRAVIDEZ:**

**PARTOS PREMATUROS E RECÉM-NASCIDOS DE BAIXO PESO À
NASCENÇA**

Rita Isabel Vieira Pisco

Dissertação orientada pelo Mestre Paulo Mascarenhas

MESTRADO INTEGRADO

2012

*“Bom mesmo é ir à luta com determinação, abraçar a vida e
viver com paixão, perder com classe e viver com ousadia.*

*O triunfo pertence a quem se atreve e a vida é
bela demais para ser insignificante.”*

Charles Chaplin

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Diana Vieira, a razão de ser, de acreditar, de lutar e de vencer. Meu amor. Meu eterno porto de abrigo. Minha Mãe.

Agradeço à minha restante Família, por todo o apoio e por preencherem na plenitude o significado da palavra.

Agradeço ao Miguel Graça por estar comigo na alegria e na tristeza, na saúde e na doença, todos os dias que dele precisei.

Agradeço aos meus Amigos pela presença e ajuda incansáveis.

Agradeço ao meu orientador, Dr. Paulo Mascarenhas, por ter posto toda a sua sabedoria ao meu dispor na elaboração deste trabalho.

ÍNDICE

RESUMO	I
ABSTRACT	II
ABREVIATURAS.....	III
ÍNDICE DE FIGURAS	V
1. INTRODUÇÃO	1
2. PARTO PREMATURO E BAIXO PESO À NASCENÇA – Um problema de saúde pública.....	2
3. FACTORES DE RISCO PARA O PARTO PREMATURO E BAIXO PESO À NASCENÇA – O papel da infecção na gravidez.....	4
4. DOENÇA PERIODONTAL – Definição e Microbiologia	8
5. ALTERAÇÕES PERIODONTAIS DURANTE A GRAVIDEZ	12
6. A DOENÇA PERIODONTAL ASSOCIADA AO PARTO PREMATURO E BAIXO PESO À NASCENÇA – Etiopatogénese	15
7. EVIDÊNCIA CIENTÍFICA – Relação entre a Doença Periodontal, o Parto Prematuro e o Baixo Peso à Nascimento	17
8. EVIDÊNCIA CIENTÍFICA – Gravidez e Doença Periodontal: Tratar ou não Tratar?	22

9. CONCLUSÃO	28
10. BIBLIOGRAFIA.....	29

RESUMO

Nas últimas duas décadas a comunidade científica tem demonstrado um crescente interesse em determinar se a doença periodontal leva a complicações na gravidez, em grande parte devido ao avanço tecnológico na medicina, mas também porque o parto prematuro e o baixo peso à nascença constituem o maior problema mundial de saúde pública, com grande impacto socioeconómico. Apesar de muitas características maternas terem sido identificadas como factores de risco, a etiologia de muitos casos permanece desconhecida.

A infecção parece ter um importante papel no parto prematuro, baixo peso à nascença e outras complicações neonatais. Evidência científica crescente sugere que a gengivite e a periodontite maternas possam ser um factor de risco para estas complicações. Vários investigadores têm proposto que possa haver translocação hematogénica dos periodontopatógenos e/ou mediadores inflamatórios, da bolsa periodontal para a placenta, membranas fetais e líquido amniótico, induzindo um processo patológico que leva a parto prematuro e baixo peso à nascença.

Nos nossos dias outra questão importante que se coloca é se a prevenção ou o tratamento da doença periodontal reduz a taxa de complicações na gravidez, qual o melhor tratamento a implementar numa paciente grávida e quando o fazer.

O objectivo deste trabalho é fazer uma revisão bibliográfica da evidência científica existente sobre estes dois assuntos.

Palavras-Chave: Doença periodontal, parto prematuro, baixo peso à nascença, prematuridade, infecção, gravidez, tratamento periodontal.

ABSTRACT

In the last two decades, the scientific community has demonstrated a growing interest in determining whether periodontal disease is associated with pregnancy complications. In part, this concern derives from the fact that despite the advances in prenatal care and increased public awareness, adverse pregnancy outcomes still present a major public health problem worldwide with a large socioeconomic impact. Although several maternal characteristics related to preterm birth have been identified, the etiology in most cases remains inadequately understood.

Infections play a significant role in preterm labor and low birth weight as well as in related neonatal complications. Increasing evidence suggests that maternal gingivitis and periodontitis can be a risk factor for adverse pregnancy outcomes. Some investigators speculate that hematogenous transport of bacteria and/or inflammatory mediators from sites of periodontal infection into the placenta, fetal membranes, and amniotic cavity induces pathological processes that lead to these adverse outcomes.

In our days another important question is if preventing or treating periodontal disease reduces the rate of pregnancy complications, which is the best treatment for pregnant women with periodontal disease and when should it be provided.

The aim of this work is to review the scientific evidence about these two subjects.

Key-Words: Periodontal disease, preterm labor, low birth weight, prematurity, infection, pregnancy, periodontal treatment.

ABREVIATURAS

ADN	Ácido desoxirribonucleico
E	Estrogénio
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
Ig G	Imunoglobulina G
Ig M	Imunoglobulina M
CFU	Colony-forming unit
CRH	Factor de libertação da corticotropina
TNF- α	Factor de necrose tumoral
FTB	Gestação completa
IL-1	Interleucina 1
IL-6	Interleucina 6
IUGR	Restrição intra-uterina do crescimento
LBW	Baixo peso à nascença
LPS	Lipopolissacáridos
P	Progesterona

PCR	Reacção de polimerização em cadeia
PGE ₂	Prostaglandina E ₂
PTB	Parto prematuro
PTLBW	Parto prematuro de baixo peso à nascença
SGA	Pequeno para a idade gestacional

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura Nº1 – Mecanismo patogénico que associa a infeção com o parto prematuro (Adaptado de Pararas <i>et al</i> , 2006).....	7
Figura Nº2 – Progressão da doença doença periodontal (Adaptado de Kinane, 2001) ...	9
Figura Nº3 – Vias teóricas pelas quais uma inflamação gengival pode atingir a via sistémica (Adaptado de Gaffar <i>et al</i> , 2004).....	11
Figura Nº4 – Alterações periodontais causadas pelas alterações hormonais, progesterona (<i>P</i>) e estrogénio (<i>E</i>) (Adaptado de Amar <i>et al</i> , 1994).....	13

1. INTRODUÇÃO

As complicações que podem ocorrer na gravidez são usualmente denominadas de *adverse pregnancy outcomes* (Africa, 2011). Parto Prematuro (PTB) é definido como nascimento antes das 37 semanas ou 259 dias de gestação e baixo peso à nascença (LBW) é definido como peso à nascença inferior a 2500 gramas de acordo com a *World Health Organization* (Beck *et al*, 2010; Habashneh *et al*, 2012; Weidlich *et al*, 2012). Antigamente todas os recém-nascidos com menos de 2500 gramas eram considerados prematuros (parto prematuro de baixo peso à nascença – PTLBW), porém, actualmente, com o avanço das técnicas de previsão da idade gestacional, sabe-se que existem recém-nascidos que cumpriram todo o tempo de gestação (FTB), mas são pequenos para a idade gestacional (SGA). O tamanho pequeno para a idade gestacional deve-se à restrição intra-uterina do crescimento (IUGR), que pode originar também recém-nascidos de baixo peso à nascença (África, 2011). A IUGR é uma patologia que só é diagnosticada muitas vezes aquando do nascimento e cujo tratamento, se for diagnosticada antes, é o parto. O *timing* da realização do parto deve ter em conta a maximização da gestação e a minimização dos riscos da vida intra-uterina (Loughna, 2003).

Aproximadamente um terço dos recém-nascidos prematuros surge devido à ruptura prematura das membranas (PROM), um terço devido a contracções uterinas precoces e os restantes devido a outras complicações, como indução do nascimento (em que a pré-eclampsia constitui a maior indicação) (Bobetsis *et al*, 2006; Crowther *et al*, 2009).

Kimberlin e colaboradores estudaram em 1999, a prevalência de cada uma das causas de parto prematuro. Apesar destas variarem de acordo com a população estudada, a proporção de partos pré-termo resultantes de parto espontâneo e ruptura prematura das membranas foi elevada, encontrando-se entre os 18%-64% e 7%-51% respectivamente. Aproximadamente 18%-36% dos nascimentos ocorreram como resultado de complicações maternas ou fetais (Kimberlin *et al*, 1999).

Baixo peso à nascença surge como consequência do parto prematuro ou da restrição do crescimento intra-uterino (Siqueira *et al*, 2007; Ohlsson *et al*, 2008). É um dos determinantes mais importantes na sobrevivência, crescimento e desenvolvimento

saudável das crianças (William *et al*, 2000). A prevalência do baixo peso à nascença nos países em desenvolvimento (16,5%) é mais de o dobro da dos países desenvolvidos (7%) (Unicef, 2004).

2. PARTO PREMATURO E BAIXO PESO À NASCENÇA – Um problema de saúde pública

O parto prematuro de baixo peso à nascença é um grande problema clínico, que nos países desenvolvidos contribui com 60% para a mortalidade perinatal e 50% para problemas fetais no período neonatal (Offenbacher *et al*, 1996; Jeffcoat *et al*, 2001; Tarannum *et al*, 2007; Habashneh *et al*, 2012).

Entre 1965 e 1980 houve um decréscimo de 47% na mortalidade infantil, com o aumento da sobrevivência de crianças de baixo peso à nascença, mas os números não têm vindo a melhorar nas últimas décadas (Offenbacher *et al*, 1996; Saraiva *et al*, 2007). Tem sido sugerido que a causa desta estagnação se deve ao facto de não terem sido identificados todos os factores de risco para o parto prematuro e que tem havido uma falha na gestão dos factores de risco relevantes (Yu, 2000; Siqueira *et al*, 2007). McCormick referiu que a neomortalidade só irá diminuir quando se fizer a prevenção de partos de baixo peso à nascença e aumentar a eficácia dos serviços pré-natais (Offenbacher *et al*, 1996).

A nível mundial, em 2005, 9,6% de todos os partos de nados vivos foram prematuros, o que correspondeu a 12,9 milhões de crianças (Beck *et al*, 2010; Weidlich *et al*, 2012). Os números são substancialmente superiores nos países em desenvolvimento, que tal como muitos outros indicadores na área materna e perinatal, demonstram a grande disparidade de acesso e condições nos cuidados de saúde entre países desenvolvidos e em desenvolvimento (Lawn *et al*, 2006; Beck *et al*, 2010). Deste número, 85% ocorreu em África, onde 10,9 milhões de crianças nasceram prematuras, 0,5 milhões na Europa, o mesmo número na América do Norte e 0,9 milhões na América Latina e nas Caraíbas (Romero *et al*, 2004).

Nos países desenvolvidos, como o Reino Unido, os Estados Unidos da América ou os países Escandinavicos vários factores parecem estar a contribuir para este

aumento de taxas. Apesar de não estarem completamente explicados, factores como taxas elevadas de nascimentos múltiplos, alargado uso de técnicas de reprodução medicamente assistida, aumento da quantidade de mulheres grávidas acima dos 34 anos de idade e alterações na prática clínica, como um grande uso de cesariana, parecem ter um papel activo neste problema. Nos países em desenvolvimento, como em África, os elevados números podem dever-se à grande prevalência de infecções intra-uterinas ou à falta de medicação, como por exemplo de agentes tocolíticos. Estes são medicamentos usados nos países desenvolvidos para suprimir as contracções uterinas, e portanto retardar a actividade uterina prematura (Beck *et al*, 2010).

O baixo peso à nascença afecta, em média, 15,6% dos nados vivos no mundo inteiro, sendo que a taxa dos países Europeus é das mais baixas, 6,2%, e está fortemente associado à prematuridade (Beck *et al*, 2010; Weidlich *et al*, 2012). De todas as mortes neonatais (nos primeiros 7 dias de vida) que não estão relacionadas com malformações congénitas, 28% devem-se a PTB (Lawn *et al*, 2006).

Cerca de 20% das crianças são hospitalizadas pelo menos uma vez no primeiro ano, sendo que esta prevalência aumenta quando o peso à nascença é inferior a 2000 gramas (Matijasevich *et al*, 2008). Os prematuros e os recém-nascidos com baixo peso à nascença que sobrevivem no período neonatal, apresentam um elevado risco de desenvolverem problemas neurológicos (como cegueira e surdez), respiratórios (como asma, infecções do tracto respiratório ou displasia bronco-pulmonar), comportamentais e cognitivos (como a hiperactividade ou défice de atenção) e cardíacos e metabólicos (como obesidade ou diabetes mellitus tipo 2) (Hattersley *et al*, 1999; Pararas *et al*, 2006; Albert *et al*, 2011).

Como resultado destas complicações obstétricas, não só toda a vida da criança fica afectada, como há um custo para a sociedade de 26 biliões de dólares anualmente, só nos Estados Unidos da América, como estima o *Institute of Medicine of National Academies* (Bobetsis *et al*, 2006; Albert *et al*, 2011). Estas despesas englobam o âmbito médico, educacional e de perda de produção associada a estas crianças (Beck *et al*, 2010).

Em 2006 muitas das seguradoras dos Estados Unidos da América ofereceram, sem custo extra, às suas seguradas grávidas, tratamento periodontal, como destartarização e alisamento radicular. Esperavam que deste modo, gastando mais na

prevenção, fizessem grandes poupanças no tratamento de futuras doenças crónicas das crianças (Polyzos *et al*, 2010).

Infelizmente, não existem actualmente meios de diagnóstico de parto prematuro, nem uma medida de intervenção precoce conhecida, o que o torna num dos maiores problemas da medicina perinatal actual (Fogacci *et al*, 2011). Deste modo, tem havido uma preocupação crescente e um investimento na pesquisa científica, nos países em que o parto prematuro está a aumentar (Unicef, 2004). O uso da tecnologia moderna permite a sobrevivência de muitas crianças nos países desenvolvidos que nasceram prematuramente, porém esta não se encontra disponível nos países em desenvolvimento (Beck *et al*, 2010).

3. FACTORES DE RISCO PARA O PARTO PREMATURO E BAIXO PESO À NASCENÇA – O papel da infecção na gravidez

Muitos factores de risco associados com o parto prematuro de baixo peso à nascença foram identificados, porém cerca de 50% dos casos são de etiologia desconhecida (Offenbacher *et al*, 1996; Habashneh *et al*, 2012). Apesar dos eventos fisiológicos que levam ao parto prematuro não serem bem conhecidos, pensa-se que a causa destes possa ser multifactorial (Beck *et al*, 2010).

Os factores de risco incluem factores genéticos e constitucionais, demográficos e psicossociais, obstétricos, nutricionais, tóxicos, relacionados com os cuidados médicos e com a morbilidade materna durante a gravidez:

- Factores genéticos e constitucionais incluem o peso materno (peso inferior a 50kg constitui um importante factor de risco devido à menor disponibilidade nutricional), a altura materna e paterna (que reflectem o potencial genético para o crescimento que pode ser transmitido ao feto, apesar de não ser conhecido nenhum mecanismo fisiológico que leve a LBW) e a etnia (raça Africo-Americana apresenta o dobro do risco em comparação com a raça Caucasiana ou Hispânica) (Kramer, 1987; Jeffcoat *et al*, 2001; Offenbacher *et al*, 2001).
- Factores demográficos e psicossociais incluem a idade materna (elevada quando superior a 34 anos e baixa quando inferior a 17 anos), o estado socioeconómico

(mulheres de ambientes rurais e classes económicas inferiores apresentam maiores taxas de PTLBW, provavelmente associado ao menor acesso a cuidados de saúde) e factores psicológicos maternos como o stress (Kramer, 1987; Jeffcoat *et al*, 2001).

- Factores obstétricos como o número de partos (sendo que a taxa aumenta a partir do 1º parto) (Kramer, 1987; Offenbacher *et al*, 2001).
- Factores nutricionais como o balanço entre a ingestão calórica materna diária e a actividade física, nomeadamente na actividade profissional, e o consumo de ácido fólico, zinco, cálcio, fosfato, vitamina B₆, B₁₂, D, entre outros (Kramer, 1987; Offenbacher *et al*, 2001).
- Factores tóxicos que incluem os hábitos tabágicos (o dióxido de carbono interfere com a chegada de oxigénio ao feto e a nicotina, além de ser um inibidor de apetite leva ao aumento das catecolaminas maternas e portanto à vasoconstrição uterina), alcoólicos (que levam à hipoxia fetal e à diminuição da produção de proteínas), o consumo de cafeína (esta inibe a actividade da enzima responsável pela metabolização do AMP cíclico que em níveis elevados interfere com a divisão celular) entre outras drogas (Kramer, 1987; Offenbacher *et al*, 2001).
- Início, frequência e qualidade dos cuidados pré-natais (Evaldson *et al*, 1980; Kramer, 1987).
- Outros factores como complicações em gravidezes anteriores (o que pode reflectir a permanência dos factores de risco que levaram às mesmas), hipertensão materna, diabetes (aumenta a incidência de pré-eclampsia e hipertensão materna), incompetência cervical e infecção (infecção génito-urinária e muitas infecções fora do tracto genital, como a pneumonia, apendicite, a diarreia, a malária e a periodontite) (Evaldson *et al*, 1980; Kramer, 1987; Hillier *et al*, 1995; Bobetsis *et al*, 2006; Goldenberg *et al*, 2008; Nilofer *et al*, 2012).

Um estudo de 1997 realizado em Baltimore, por Campo e colaboradores, analisou os factores de risco individuais e de que maneira estes poderiam ser influenciados por macro-factores, sociais e económicos. Concluíram que existe uma forte relação entre os factores individuais e os macro-factores para o PTLBW. Indicadores da classe social e do ambiente de vivência, como fracas condições

habitacionais, elevadas taxas criminais e satisfação de convivência com vizinhos, apareceram como modificadores da relação entre os factores de risco individuais e o parto de baixo peso à nascença, o que tem implicações nas estratégias policiais e intervencionais de melhoria na gravidez (Campo *et al*, 1997).

Actualmente, o maior factor de risco para o parto prematuro isolado, em gravidezes múltiplas, é a ocorrência prévia de um parto prematuro (Goldenberg *et al*, 2000), o que tem posto em questão o facto de poderem existir componentes genéticos que levam ao risco (Treloar *et al*, 2000). Um importante factor de risco é também a infecção no trato génito-urinário materno, denominada vaginose bacteriana, que afecta 10% de todas as mulheres grávidas (Offenbacher *et al*, 2001).

Na última década, os artigos de investigação têm-se focado na associação entre infecção clínica ou subclínica e parto prematuro (Macones *et al*, 2010). Entre 30 a 50% dos partos prematuros são causados por uma infecção materna (McDonald *et al*, 1991), sendo as infecções génito-urinárias e intra-uterinas consideradas a causa infecciosa major. Goldenberg e colaboradores reportaram que mais de 80% das mulheres que tiveram o parto antes das 30 semanas de gestação apresentavam sinais de infecção, comparado com apenas 30% das com FTB (Goldenberg *et al*, 2000). Anatomicamente, estas infecções ocorrem próximas da placenta e feto, e induzem a libertação de grandes quantidades de mediadores inflamatórios que podem provocar a diminuição da gestação (Offenbacher *et al*, 2001; Bobetsis *et al*, 2006; Ohlsson *et al*, 2008). A vaginose bacteriana é uma infecção da vagina (génito-urinária) com predominância de organismos Gram-negativos anaeróbios que podem ascender ao cérvix, levar à inflamação das membranas materno-fetais e caso as atravessem, atingir o líquido amniótico (Offenbacher *et al*, 2001).

Tem sido mostrado que infecções em órgãos distantes do trato génito-urinário têm capacidade de atingir a unidade feto-placentária. O estímulo inflamatório pode induzir hiperirritabilidade do músculo liso do útero, com dilatação cervical, levando ao parto prematuro. Por outro lado, a inflamação das membranas córion-amnióticas pode resultar na ruptura prematura das mesmas. Temos ainda, que a infecção e a inflamação resultantes podem provocar danos na placenta, áreas de hemorragia focal e necrose, que levam a baixa perfusão fetal e restrição do crescimento (Figura N°1) (Offenbacher *et al*, 2001).

Um estudo realizado em 2004 analisou amostras de plasma materno de 232 grávidas aos 33 meses de gestação e concluiu que níveis elevados de factor de libertação da corticotropina aumentam o risco de PTB em 3,3 vezes e de IUGR em 3,6 vezes. Este tem vindo a ser sugerido como um importante mediador endócrino do desenvolvimento fetal e do PTB (Pathik *et al*, 2004).

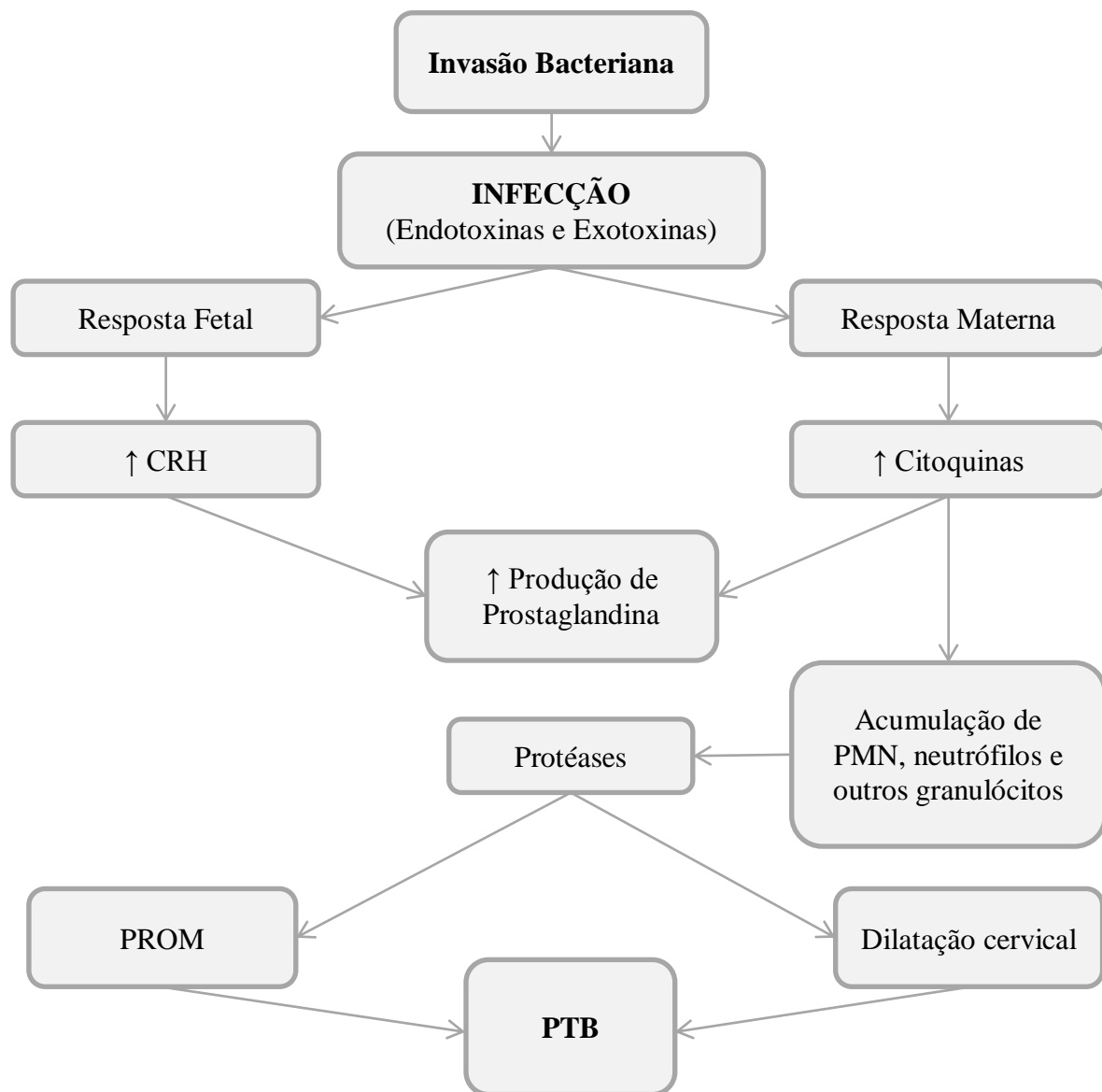


Figura Nº1 – Mecanismo patogénico que associa a infecção com o parto prematuro (Adaptado de Pararas et al, 2006).

Quando se faz a avaliação de uma paciente grávida, é importante não só identificar o(s) factor(es) de risco, bem como a possibilidade de o(s) modificar de modo a neutraliza-lo(s). Os métodos existentes de detecção de mulheres de alto risco baseiam-

se na história obstétrica, nos factores demográficos ou em sintomas prodrómicos que não são nem sensíveis nem específicos.

Estão actualmente a ser desenvolvidos marcadores bioquímicos com o mesmo objectivo. Sabe-se que altos níveis de IL-1, IL-6, TNF- α e PGE₂ no fluido amniótico estão associados a consequências nefastas para a gravidez. Um estudo realizado em 2011 a 22 grávidas com PTB utilizou os níveis de PGE₂ no fluido crevicular, comparando-os com os do soro, de modo a explorar a possibilidade de usar a concentração de PGE₂ no fluido crevicular como um preditor de risco para o PTLBW. Os níveis de PGE₂ no soro foram 4,4 ng/ml e 1,64 ng/ml antes e após o parto, respectivamente, e portanto estatisticamente significativos. Já no fluido crevicular os níveis foram 5,8 ng/ml e 5,5 ng/ml antes e após o parto, respectivamente e portanto a diferença não foi estatisticamente significativa. Foi concluído neste estudo que existia uma fraca relação entre o nível de PGE₂ no fluido crevicular e a gravidez. Mais estudos inovadores com maiores amostras populacionais são necessários (Tarannum *et al*, 2011).

4. DOENÇA PERIODONTAL – Definição e Microbiologia

A cavidade oral constitui uma porta de entrada do organismo e a saúde oral reflecte-se e influencia a saúde geral e o bem-estar (Boggess *et al*, 2006). A doença periodontal é uma doença oral dos tecidos de suporte dos dentes que pode afectar a gengiva, o ligamento periodontal, o cemento e o osso alveolar. Pode ser representada por dois tipos:

Gengivite – é uma condição inflamatória da gengiva à volta do dente e que não causa perda de suporte periodontal (ADA, 1999). Resulta de uma resposta imune directa à placa bacteriana e é modificada por diversos factores, como o fumar, diversas drogas medicamentosas e alterações hormonais (como as que ocorrem na puberdade e na gravidez) (Kinane, 2001). É visível em indivíduos que descuidaram a higiene oral após aproximadamente 20 dias (Löe *et al*, 1965). É reversível com a realização e manutenção de uma boa higiene oral.

Periodontite – resulta da progressão da gengivite e ocorre nos indivíduos susceptíveis (Figura Nº2). Consiste na inflamação e destruição dos tecidos de suporte à volta dos dentes (Kinane, 2001; Crowther *et al*, 2007; Hart *et al*, 2012).

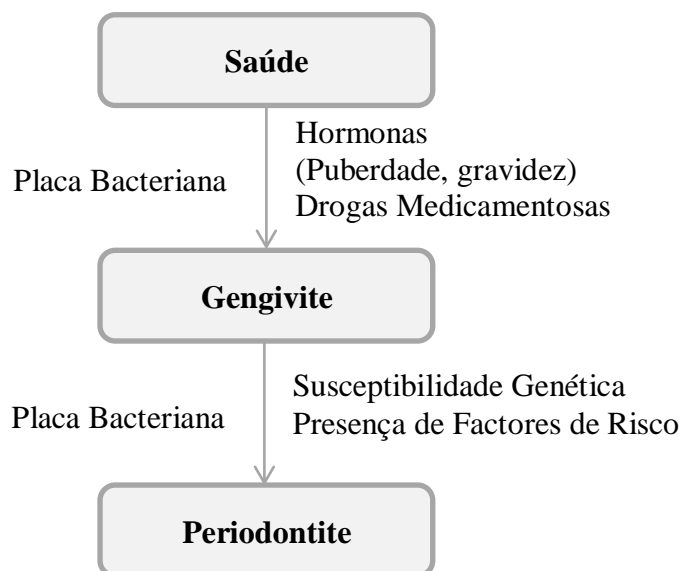


Figura Nº2 - Progressão da doença periodontal (Adaptado de Kinane, 2001).

Acredita-se que 10% a 60% da população mundial tem doença periodontal severa (Hart *et al*, 2012), dependendo a percentagem dos critérios de diagnóstico utilizados (Siqueira *et al*, 2007). A complexidade de factores subjacentes à doença periodontal permite grande variação na prevalência, de acordo com a região do mundo (Cruz *et al*, 2010).

Existem poucos dados demográficos que nos informem das prevalências reais da doença periodontal e da sua evolução clara ao longo das décadas. Alguns dados de determinadas populações da Europa e dos Estados Unidos da América têm demonstrado um decréscimo da prevalência da doença periodontal, na forma de gengivite e periodontite ligeira e moderada. Por outro lado, alguns estudos têm demonstrado o aumento da prevalência da periodontite severa (Kinane *et al*, 2008).

A maioria dos indivíduos, independentemente dos cuidados minuciosos de higiene oral e da aparência gengival saudável, possui a gengiva inflamada, com infiltrado leucocitário. Esta condição é definida como “gengiva clinicamente saudável” e constitui uma inflamação subclínica, ou seja sem sinais clínicos, e surge devido ao

contacto constante dos tecidos periodontais com a placa bacteriana (Kinane, 2001). A condição ideal de gengivas livres de inflamação só é conseguida em humanos experimentalmente e através de uma higiene meticulosa e vigiada durante um longo período de tempo.

Na ausência mantida de uma correcta higiene oral, as bactérias periodontais da placa bacteriana (bactérias anaeróbicas específicas) acumulam-se no sulco gengival/bolsa periodontal formando uma estrutura organizada denominada biofilme (Hart *et al*, 2012). Este biofilme bacteriano inicia a sua formação na coroa dentária (supragengivalmente) e estende-se para a superfície radicular, abaixo da linha da gengiva (subgengival), podendo mineralizar e formar depósitos duros, o cálculo dentário (Offenbacher *et al*, 2009). No biofilme maduro as bactérias libertam grande número de factores de virulência, incluindo LPS, que podem causar lesão tecidual directa, nos tecidos periodontais, ou estimular uma reacção inflamatória local, com produção de citocinas inflamatórias (IL-1, PGE₂ e TNF- α) e anticorpos contra os invasores (Darveau *et al*, 1997; Offenbacher *et al*, 1998).

Os neutrófilos são então recrutados tanto pelas substâncias libertadas pelas bactérias, como pelas substâncias libertadas pela lesão tecidual (citocinas). Os neutrófilos presentes no fluído crevicular fagocitam as células mortas e as bactérias, removendo-as da bolsa periodontal (Kinane, 2001). A desgranulação dos neutrófilos, com libertação de enzimas leva a lesão das estruturas periodontais (Darveau *et al*, 1997). Se a resposta imunitária dos neutrófilos não for suficiente para manter a infecção localizada, com baixa produção materna de IgG, as bactérias e/ou os seus factores de virulência e as citocinas inflamatórias podem disseminar-se sistemicamente (Offenbacher *et al*, 1998).

A partir da bolsa periodontal existem pelo menos dois meios pelos quais a infecção localizada pode disseminar sistemicamente. Um é pela passagem dos patógenos periodontais e os seus produtos pelo epitélio ulcerado até à circulação sanguínea, levando a bacterémia e/ou estimulação de uma resposta inflamatória imune sistémica. A segunda é pela passagem dos mediadores inflamatórios, localmente produzidos, pelas bolsas periodontais até à circulação sanguínea (Figura N°3) (Scannapieco, 2004).

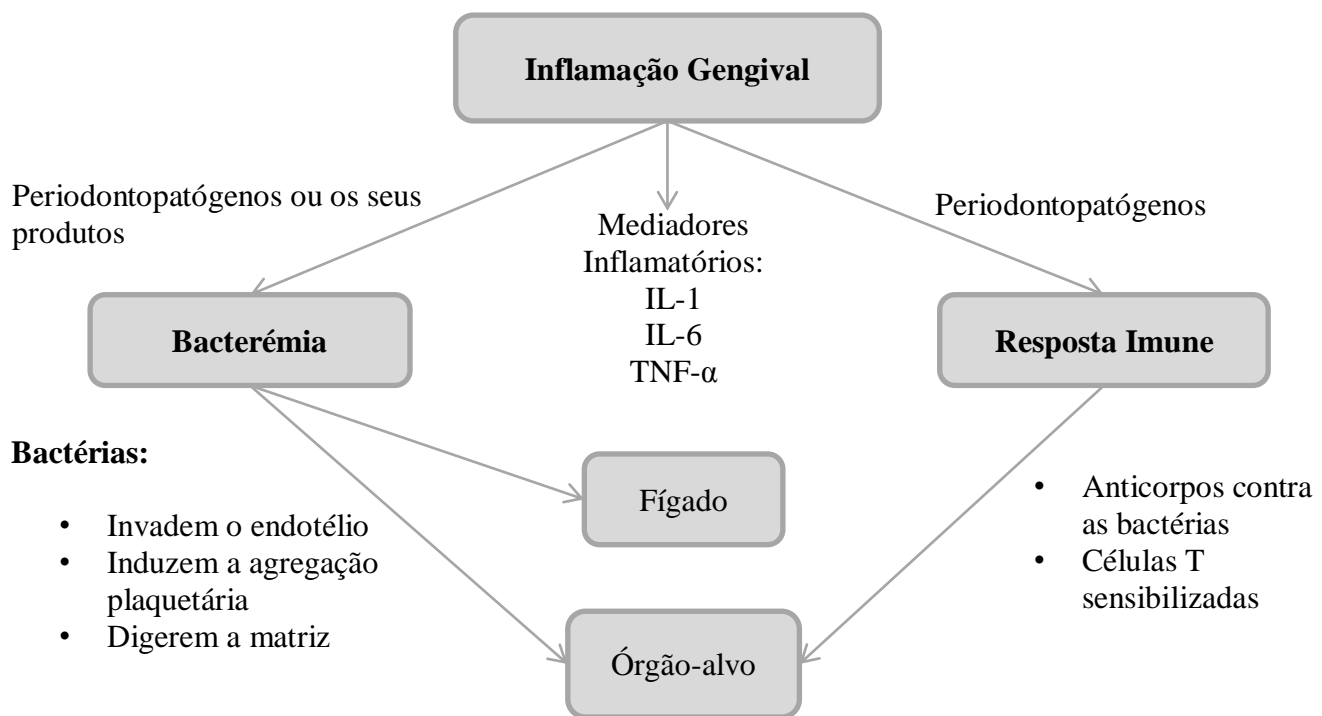


Figura Nº3- Vias teóricas pelas quais uma inflamação gengival pode atingir a via sistêmica (Adaptado de Gaffar *et al*, 2004).

D’Aiuto e colaboradores propuseram-se a analisar as alterações nos marcadores inflamatórios sistêmicos em resposta ao tratamento periodontal. Mostraram então que os marcadores inflamatórios proteína C reactiva e IL-6 reduziram significativamente após o tratamento periodontal bem sucedido em 79,2% dos indivíduos. Deste modo concluíram que a doença periodontal origina uma resposta sistêmica (D’Aiuto *et al*, 2009).

A doença periodontal é uma doença infecciosa causada principalmente por bactérias anaeróbias Gram-negativas. Socransky e colaboradores dividiram estas bactérias em complexos, aos quais atribuíram cores. O azul, verde, amarelo e roxo são constituídos principalmente por bactérias que colonizam o sulco periodontal nas fases iniciais da formação da placa dentária. À medida que o biofilme se matura e fica mais patogénico, organismos do grupo laranja (*Campylobacter rectus*, *Fusobacterium nucleatum*, *Peptostreptococcus micros*, *Prevotella intermédia* e *Prevotella nigrescence*) aparecem e providenciam o habitat necessário para a colonização e estabelecimento das bactérias mais agressivas do grupo vermelho (*Porphyromonas gingivallis*, *Tannerella*

forsythensis e *Treponema denticola*). O exacto papel de cada uma destas bactérias na progressão da doença periodontal não é completamente conhecido, porém sabe-se que a presença concomitante destas é necessária para o efeito patogénico (Socransky *et al*, 1998; Kinane, 2001; Mandianos *et al*, 2001).

A doença periodontal pode também estar associada a efeitos adversos na saúde, incluindo a doença cardiovascular, diabetes mellitus tipo 2, doenças respiratórias, doenças de rim e consequências obstétricas nefastas. Foram encontrados, através de endarterectomia da carótida, *porphyromonas gingivalis* e *streptococcus sanguis* (Hart *et al*, 2012). Esta associação entre doença periodontal e algumas doenças sistémicas reclama um trabalho próximo e em cooperação entre dentistas e médicos (Williams *et al*, 2008, Hart *et al*, 2012).

5. ALTERAÇÕES PERIODONTAIS DURANTE A GRAVIDEZ

Uma das alterações físicas e endócrinas mais marcantes na vida de uma mulher ocorre durante a gravidez. Durante este período, tanto a progesterona como os estrogénios se elevam, atingindo um pico de concentração no plasma ao fim do terceiro trimestre de 100 e 60 mg/ml respectivamente, o que representa um aumento de 10 a 30 vezes em comparação com os níveis do ciclo menstrual (Zachariasen, 1989; Amar *et al*, 1994; Laine, 2002; Mascarenhas *et al*, 2003). Passados 2 a 3 dias do parto, a concentração de hormonas volta a descer para níveis normais e as alterações periodontais resolvem-se em poucos meses se os irritantes locais forem removidos (Laine, 2002).

O estrogénio e a progesterona têm importantes funções na gravidez, alterando, entre outras coisas, o sistema vascular e a resposta imune (Figura N°4) (Amar *et al*, 1994). As alterações hormonais durante a gravidez aumentam a permeabilidade da gengiva o que permite uma maior difusão das bactérias e seus produtos através dela e uma resposta gengival exacerbada à presença das bactérias da placa bacteriana (Nóvak *et al*, 2009; Africa, 2011). A microflora oral utiliza as hormonas progesterona e estrogénio como factores de crescimento (Socransky *et al*, 1998), ocorrendo um aumento de bactérias Gram-negativas (Laine, 2002).

Alterações Microbianas	Alterações Vasculares	Alterações Celulares	Alterações Imunológicas
Aumento de microorganismos <u>aneróbios</u> (P;E)	Dilatação dos capilares gengivais (P)	Diminuição da queratinização (E)	Depressão da quimiotaxia e fagocitose dos neutrófilos (P;E)
		Aumento do glicogénio epitelial (P; E)	
		Alterações na polimerização da matriz celular (P;E)	Depressão da imunidade humoral (P;E)
Aumento do número de <u>Prevotella Intermedia</u> (P;E)	Aumento da permeabilidade capilar de longa duração (P)	Inibição da produção de colagénio (P)	Depressão da imunidade celular (P;E)
		Aumento do metabolismo do ácido fólico (P;E)	
		Estimulação das células endoteliais (P)	Estimulação da síntese de prostaglandina pelos macrófagos (P;E)

Figura Nº4 - Alterações periodontais causadas pelas alterações hormonais, progesterona (P) e estrogénio (E) (Adaptado de Amar *et al*, 1994).

A placa bacteriana foi estabelecida como o factor etiológico primário da doença periodontal, no entanto, se não houver um hospedeiro susceptível, os patógenos periodontais não são suficientes para a doença se desenvolver (Løe *et al*, 1965; Mascarenhas *et al*, 2003). A gravidez não causa gengivite, pode sim agravar a doença pré-existente (Laine, 2002).

O número de microorganismos cariogênicos pode aumentar durante a gravidez, visto que há uma diminuição no pH (aumento dos episódios de vômito) e um aumento da secreção de hormonas na saliva (Laine, 2002; Africa, 2011). Além disso há uma menor tolerância ao uso da escova de dentes, devido a náuseas e a sensibilidade dentária (Africa, 2011). As alterações no meio ambiente oral podem predispor à formação de lesões de cárie e à erosão, lesões estas irreversíveis (Laine, 2002; Africa, 2011).

Um estudo realizado em 2008 dispôs-se a analisar uma população de mulheres grávidas e uma de mulheres não grávidas de modo a ver as alterações periodontais ao longo da gravidez e após o parto. No grupo das mulheres grávidas a hemorragia gengival e a hemorragia após a sondagem aumentaram simultaneamente e sem relação com a quantidade de placa, durante o primeiro e o segundo trimestre e diminuíram nas consultas subsequentes. Não foram encontradas alterações no nível de inserção. Quanto à população de mulheres não grávidas, todos estes parâmetros se mantiveram estáveis durante o estudo e correlacionados com a quantidade de placa. Concluíram então que as alterações periodontais ocorridas na gravidez são reversíveis (Gürsoy *et al*, 2008).

A relação entre a doença periodontal e a condição psicológica materna, como por exemplo o stress durante a gravidez, podem explicar-se na medida em que os eventos stressantes provocam o estímulo da pituitária, hipotálamo, levando à libertação de cortisol para a circulação. Este atinge a saliva e leva à redução das células inflamatórias e portanto da resposta imune, causando a inflamação do periodonto (Genco *et al*, 1998).

Alterações físicas incluem aumento do ritmo cardíaco, frequência respiratória e consumo de oxigénio. Ocorre também um aumento de consumo de energia pelo feto e um aumento na ingestão de alimentos pela mãe, que pode levar a maior carência de insulina e a um estado pré-diabético (Amar *et al*, 1994).

6. A DOENÇA PERIODONTAL ASSOCIADA AO PARTO PREMATURO E BAIXO PESO À NASCENÇA - Etiopatogénese

Segundo a *American Academy of Periodontology*, aproximadamente 23% das mulheres entre os 30 e os 54 anos têm doença periodontal, desde ligeira a severa (Bobetsis *et al*, 2006). Uma saúde oral comprometida pode afectar o feto se esta for tão severa que interfira na escolha e ingestão da comida e diminua os suplementos nutricionais para este (Dasanayake, 1998).

Tem sido sugerido que a doença periodontal actua como reservatório de bactérias anaeróbias Gram-negativas, endotoxinas (LPS, peptidoglicanos e enzimas hidrolíticas) e mediadores inflamatórios, que podem ser uma ameaça para a unidade feto-placentária (Offenbacher *et al*, 1996; Dasanayake, 1998; Siqueira *et al*, 2007).

A capacidade dos patógenos periodontais e dos seus factores de virulência disseminarem e induzirem uma resposta imunitária local e sistémica no hospedeiro, tem levado à formulação da hipótese de que a doença periodontal pode ter consequências muito para além dos tecidos periodontais (Bobetsis *et al*, 2006). Este conceito foi reportado por Miller em 1891 quando publicou a teoria da “infecção focal”. Na base desta teoria está que um foco de infecção oral pode ser responsável por inúmeras desordens regionais e sistémicas, tais como, pneumonia, endocardite e septicémia. Porém, foi a falta de evidência científica na época que a levou ao esquecimento. Quarenta anos mais tarde, Galloway em 1931, foi o primeiro a sugerir que a doença periodontal poderia ter efeitos na mulher grávida e no desenvolvimento do feto (Offenbacher *et al*, 1996). Esta evidência permanece, visto que existem casos de inflamação na unidade feto-placentária, sem sinais de infecção bacteriana.

Offenbacher e colaboradores referiram-se a duas hipóteses possíveis para a ocorrência desta relação. Pensavam que os LPS dos patógenos periodontais poderiam activar a libertação de IL-1 e TNF- α placentários ou que com a produção local destas citocinas nas bolsas periodontais houvesse um aumento de concentração no soro e portanto no líquido amniótico (Offenbacher *et al*, 1998).

O desencadear de uma resposta inflamatória sistémica leva a uma maior produção de citocinas e produção de proteína C reactiva. Eventualmente as bactérias e

os seus produtos (translocação de produtos bacterianos, como LPS) e os mediadores inflamatórios maternos podem atingir a placenta (Gibbs *et al*, 1992). Isto pode levar à infecção da placenta com nova resposta inflamatória localizada. Consequentemente:

1. Tal como nos tecidos periodontais, estas citocinas produzidas com o intuito de debelar a infecção, podem causar destruição tecidular, alterando a normal arquitectura placentária (Offenbacher, 1996). Sendo esta última crucial para a normal troca de nutrientes entre a mãe e o feto, tal lesão pode levar ao comprometimento do crescimento fetal, resultando em baixo peso à nascença (Bobetsis *et al*, 2006). Bretelle e colaboradores referiram que a inflamação do endotélio da placenta leva a alterações nas trocas entre mãe-feto com menor perfusão dos nutrientes, o que pode alterar o crescimento do fetal (Bretelle *et al*, 2004).
2. Esta alteração estrutural, pode eventualmente, afectar também as trocas sanguíneas entre a mãe e o feto, alterando a pressão arterial materna e levando à pré-eclampsia (Bobetsis *et al*, 2006; Kunnen *et al*, 2010).
3. As endotoxinas bacterianas, nomeadamente os LPS estimulam a produção de IL-1 e PGE₂ pelas células do córion e células trofoblásticas, o que tem sido associado a PTB (Offenbacher *et al*, 1996).
4. Muitas das citocinas envolvidas na doença periodontal, como a IL-1, IL-6 e TNF- α , estão envolvidas também na regulação da gravidez (Hart *et al*, 2012). O aumento de produção das citocinas inflamatórias pode levar à ruptura prematura das membranas, dilatação do cérvix e contracções uterinas, resultando em parto prematuro (Offenbacher *et al*, 1996).
5. Finalmente, as bactérias periodontais e seus produtos e os mediadores inflamatórios podem atravessar a placenta e entrar na circulação fetal. Se a resposta inflamatória fetal não for suficiente para debelar a infecção, pode ocorrer lesão nos tecidos, órgãos ou sistemas de órgãos fetais. Dependendo da extensão da lesão, o feto pode ou não sobreviver ao período perinatal, sendo que na primeira hipótese, pode ter uma diminuta qualidade de vida, mesmo em adulto (Bobetsis *et al*, 2006).

Num estudo de Madianos e colaboradores, publicado em 2001, concluiu-se que existem maiores taxas de partos prematuros em grávidas sem a IgG, anticorpo de

protecção contra as bactérias do grupo vermelho de Socransky. Além disso, a IgM fetal de resposta contra os periodontopatógenos do grupo laranja encontra-se em maior quantidade em casos de parto prematuro (Madianos *et al*, 2001).

Desde essa altura, mais estudos vieram confirmar os resultados obtidos. Em 2005, Boggess e colaboradores concluíram que em fetos com maior resposta de IgM aos patógenos periodontais, o risco de parto prematuro é maior, mas não estatisticamente significativo. Por outro lado aqueles que mostraram uma resposta inflamatória, com o aumento de proteína C reactiva, IL-1 β , IL-6, TNF- α e PGE₂, independentemente da resposta dos anticorpos, tiveram taxas de parto prematuro superiores. Estes estudos vêm levantar a possibilidade de no futuro a imunização materna possa proteger o feto da exposição às bactérias orais durante a gravidez (Boggess *et al*, 2005).

7. EVIDÊNCIA CIENTÍFICA – Relação entre a Doença Periodontal e o Parto Prematuro e Baixo Peso à Nascimento

Não se sabe actualmente se a relação observada entre a doença periodontal e a gravidez reflecte uma relação de causa-efeito (doença periodontal leva a parto prematuro) ou se se encontram simplesmente associadas (Mobeen *et al*, 2008). Apesar do mecanismo fisiológico que as relaciona não ser claro, vários estudos têm vindo a suportar a hipótese que a doença periodontal está associada ao parto prematuro e a outras complicações na gravidez, como a pré-eclampsia e a restrição do crescimento (Polyzos *et al*, 2008).

Offenbacher e colaboradores conduziram uma investigação com 124 mulheres grávidas ou pós-parto, sendo pioneiros neste tipo de estudos. Concluíram que as mulheres que tiveram filhos pré-termo ou LBW tinham doença periodontal em estados mais avançados, mesmo após controlo estatístico de outros factores de risco, com uma ocorrência 7,5 vezes maior, comparando com mulheres sem doença periodontal (Offenbacher *et al*, 1996). Desde que Offenbacher e colaboradores referiram uma associação entre doença periodontal, PTB e LBW em 1996, uma quantidade substancial de evidência científica têm vindo a aparecer.

Passados 2 anos, Dasanayake concluiu que os filhos de mulheres do grupo controlo eram em média 700g mais pesados que os do grupo de mães com doença periodontal (Dasanayake, 1998).

Em 2001, um estudo prospectivo realizado durante 5 anos também por Offenbacher e colaboradores, voltou a evidenciar que a doença periodontal é um factor de risco independente para o PTB e LBW e demonstrou a sua relação “dose-resposta”. Com o aumento da severidade da doença, houve um aumento da taxa de prematuridade e baixo peso à nascença (Offenbacher *et al*, 2001).

Devido ao facto da doença periodontal poder ter períodos de exacerbação e períodos de remissão, foi feito um estudo em que se avaliou se a presença da doença activa aumentava o risco para a gravidez. Concluiu-se então, que mulheres neste estágio da doença são mais propensas a ter partos mais prematuros que mulheres portadoras de doença periodontal em remissão (Offenbacher *et al*, 2006).

Em 2004 não foi encontrada associação entre a doença periodontal materna no primeiro trimestre de gravidez e o PTB ou o LBW numa população do Reino Unido. No entanto, foi encontrada relação, mas fraca em comparação com a referida por outros estudos (2,2%), entre a periodontite e o aborto espontâneo tardio, que poderá representar um parto pré-termo mais severo (Moore *et al*, 2004). Um estudo realizado em 2007, a 1305 grávidas encontrou uma relação entre a doença periodontal e consequências nefastas para a gravidez. Neste estudo, uma mulher com periodontite tinha duas vezes maior risco de ter filhos com restrição do crescimento. Estudos como este enfatizam a importância da implementação de cuidados dentários nos programas de saúde (Siqueira *et al*, 2007).

No mesmo ano, 124 mulheres Brasileiras foram estudadas e observou-se novamente uma relação entre doença periodontal e parto-prematuro. No entanto as mulheres que apresentavam piores condições periodontais eram aquelas que iam menos vezes a consultas pré-natais e de baixo grau de escolaridade, dois factores de risco bem documentados (Santos-Pereira *et al*, 2007).

Em 2008, numa população do Paquistão, encontraram-se dados que associavam a gravidade da doença periodontal com o nascimento de nados mortos e com a morte neonatal e perinatal. No entanto não houve uma associação estatisticamente

significativa com o parto prematuro e baixo peso à nascença após o ajuste para todos os outros factores de risco implicados na gravidez. Os autores referem que a fraca associação encontrada neste estudo, comparando com outros estudos já realizados, se pode dever à elevada taxa de nados mortos comparada com as taxas de países desenvolvidos, pelo que a doença periodontal pouco peso tem nas consequências menos nefastas para a gravidez, como o PTB e o LBW (Mobeen *et al*, 2008).

Num estudo realizado em 2008 no Brasil diversos factores de risco perfeitamente documentados foram relacionados com o PTB e LBW, porém não foi encontrada relação entre periodontite e PTLBW à nascença, os dados mostraram somente uma fraca associação entre PTB e periodontite (Agueda *et al*, 2008).

Dois anos mais tarde, 327 mulheres brasileiras foram estudadas e os dados mostraram que existia uma relação estatisticamente significativa somente entre doença periodontal e ruptura precoce das membranas, com 2,5 maior ocorrência, comparando com mulheres saudáveis (Vogt *et al*, 2010).

Em 2009, num importante estudo feito a 36 mulheres de risco para complicações na gravidez, foram recolhidas amostras de placa bacteriana subgengival, líquido amniótico e esfregaço vaginal. Nas amostras de placa bacteriana, foram encontrados patógenos do grupo laranja e vermelho de Socransky em 16,7% das mulheres com gravidezes completas e em 83,3% em mulheres com partos prematuros. Nenhuma amostra de líquido amniótico mostrou a existência de bactérias, nem nenhuma mulher mostrou sinais de infecção bacteriana vaginal (ausência de bactérias no esfregaço). Porém, as análises do líquido amniótico mostraram níveis de IL-1, IL-4, IL-10, IFN- γ e TNF- α iguais em partos de termo completo e partos pré-termo e níveis de IL-6 e PGE₂ significativamente superiores nos partos pré-termo, estando estes últimos relacionados com o número de colónias formadas (CFU) encontradas nas amostras de placa bacteriana subgengival (Crowther *et al*, 2009).

A associação entre a doença periodontal e as consequências para a gravidez tem sido investigada, também, em estudos experimentais realizados em animais. A maioria destes estudos consiste na injeção duma bactéria periodontal (como *Porphyromonas gingivalis* ou *Campylobacter rectus*), por exemplo numa câmara subcutânea numa fêmea grávida (hamster, coelho ou camundongos). O objectivo destes estudos é criar um locus de infecção distante da placenta que mimetize de modo simples e reprodutível a

infecção periodontal. O resultado destes estudos tem vindo a revelar que a infecção materna com periodontopatógenos tem efeitos negativos no crescimento e viabilidade do feto. Estes patógenos têm a capacidade de disseminar a partir da câmara subcutânea para os órgãos maternos e para os tecidos placentários e fetais, o que leva ao aumento dos mediadores inflamatórios na placenta e a alterações arquitectónicas na mesma em zonas críticas para as trocas mãe-feto. Isto resulta numa diminuição do peso dos fetos à nascença, semelhante com o baixo peso à nascença nos humanos, ou na sua morte (Collins *et al*, 1994; Lin *et al*, 2003; Boogess *et al*, 2005; Arce *et al*, 2010).

Porém uma relação de causa efeito entre doença periodontal e PTB ou LBW ainda não foi demonstrada até ao dia de hoje (Habashneh *et al*, 2012). Vários estudos entretanto não têm encontrado uma relação estatisticamente significativa entre a doença periodontal e o maior risco de PTB ou LBW (Moore *et al*, 2004; Gemes-Filho *et al*, 2006; Michalowicz *et al*, 2009; Macones *et al*, 2010).

A divergência entre resultados pode ser explicada pela diferença de métodos utilizados nos estudos (sendo muitas vezes diferente o objectivo do estudo, como avaliar o baixo peso à nascença isoladamente ou em concomitância com o parto prematuro ou ainda com a pré-eclampsia), tamanho das amostras, definição de PTB e LBW, diferenças raciais e socioeconómicas das populações de estudo e diferenças no ajuste estatístico para os restantes factores de risco (Xiong *et al*, 2011). Interessantemente, a maioria das mulheres participantes nos estudos são de raça negra e de baixo status socioeconómico, que são ambos significantes factores de risco para o doença periodontal e para o parto prematuro (Bobetsis *et al*, 2006). Deste modo tem sido impossível chegar a uma conclusão clara da associação entre a doença periodontal e a gravidez.

Um estudo realizado em 2008 analisou a diferença de resultados obtidos na associação da doença periodontal ao parto prematuro de baixo peso à nascença através da utilização de 14 definições de doença periodontal e de mais de 50 parâmetros de diagnóstico, utilizados em estudos publicados até à época. Manau e colaboradores concluíram então que a associação entre doença periodontal e resultados na gravidez pode ser determinada pela definição de doença periodontal e pelos parâmetros utilizados para o seu diagnóstico. Pode ser este fato o maior responsável pelos resultados

contraditórios nos estudos realizados, sendo crucial a adopção de critérios padronizados (Manau *et al*, 2008).

Kassab e colaboradores, com um estudo de 2011 realizado nos mesmos parâmetros e com os mesmos objectivos, concluíram que, efectivamente, a definição tem um grande impacto na frequência de periodontite, com variações entre 12,1% e 37,7% (Kassab *et al*, 2011).

Outro ponto a ter em considerações é o de que os laboratórios hospitalares continuam a utilizar o método tradicional de cultura, o que limita o diagnóstico de espécies que não são completamente ou são dificilmente cultiváveis. Isto pode explicar alguns casos idiopáticos de parto prematuro de baixo peso à nascença (Han, 2011). O primeiro destes casos reporta a 2006 em que o parto ocorreu com 24 semanas e meia e o hospital não identificou qualquer bactéria no fluido amniótico, apesar de a mãe ter sinais de inflamação intra-uterina. Usando métodos de cultura independentes, foi identificada uma bactéria no fluido amniótico, *Bergeyella*, havendo um clone na placa bacteriana da cavidade oral (Han *et al*, 2006).

Novos métodos estão a começar a ser utilizados, como a técnica de PCR, ELISA ou imunocitoquímica. Na técnica de PCR são seleccionados periodontopatógenos a serem estudados/identificados (como os do grupo vermelho e laranja de Socransky) e posteriormente é feita uma comparação do grupo com patógeno e grupo sem patógeno com os acontecimentos na gravidez da mulher (Africa *et al*, 2010; Souccar *et al*, 2010). Num estudo em que foi feita a hibridação do ADN contido no esfregaço vaginal de modo a identificar as espécies bacterianas lá presentes observou-se que em casos de gengivite, a quantidade de material microbiano aumentava (Person *et al*, 2009).

Os resultados do uso das técnicas evoluídas da engenharia biomédica têm sido promissores e em muitos casos, apesar de a amostra ser normalmente reduzida, a associação entre doença periodontal e parto prematuro de baixo peso à nascença tem sido provada (Katz *et al*, 2009; Ovalle *et al*, 2009; Person *et al*, 2009; Africa *et al*, 2010; Souccar *et al*, 2010).

8. EVIDÊNCIA CIENTÍFICA – Gravidez e Doença Periodontal: Tratar ou não Tratar?

O objectivo geral do tratamento da doença periodontal é o de reduzir a inflamação e diminuir a quantidade de placa e cálculo bacterianos para níveis mínimos, correspondentes a inflamação subclínica, prevenir ou limitar a destruição tecidual e eliminar ou minimizar o desconforto (Sheiham *et al*, 2002). O tratamento deve ser seguido por uma boa higiene oral de modo a manter a inflamação controlada. Para tal, a motivação e instrução oral é um importante componente do tratamento periodontal (Crowther *et al*, 2009).

Na última década vários estudos têm vindo a ser feitos de modo a avaliar o efeito do tratamento periodontal na gravidez. O desenho desses estudos assenta nos mesmos parâmetros básicos: as mulheres grávidas são divididas em dois grupos, um dos quais recebe tratamento periodontal não cirúrgico durante a gravidez, enquanto que o outro é sujeito a uma tratamento profiláctico, não é sujeito a qualquer tratamento ou é sujeito a tratamento após o término da mesma. Posteriormente é avaliada a incidência de complicações na gravidez nos dois grupos (Bobetsis *et al*, 2006). O tratamento periodontal não cirúrgico inclui a remoção mecânica dos depósitos microbianos e cálculo supra e subgingival (seguido, neste último, por alisamento da superfície radicular) através de instrumentos manuais e ultra-sónicos (Offenbacher *et al*, 2009). Porém os resultados de estudos de intervenção são poucos e contraditórios.

Um dos estudos, realizado em 2001, reportou uma diminuição de 28% no PTLBW no grupo que recebeu tratamento periodontal, porém esta diminuição não foi significativa quando considerados os outros factores de risco (Mitchell-Lewis *et al*, 2001).

Num outro estudo realizado um ano depois, concluiu-se que a doença periodontal é um forte factor de risco independente para o PTLBW, sendo que a incidência deste último foi de 1,84% no grupo de tratamento contra 10,11% no grupo controlo (López *et al*, 2002).

Em 2003, num estudo realizado em 366 grávidas, concluiu-se que um tratamento periodontal, com destartarização e alisamento radicular, pode reduzir o parto prematuro (Jeffcoat *et al*, 2003).

López e colaboradores, em 2005, testaram a hipótese de que mulheres com gengivite tinham maior risco de experienciar PTB/LBW se não recebessem tratamento periodontal. A incidência de PTB/LBW no grupo em tratamento foi de 2,14%, enquanto no grupo controlo foi de 6,71%. Segundo os autores a bacterémia transitória ocorre tanto nos indivíduos com periodontite, como com gengivite (López *et al*, 2005).

Em 2007, Tarannum e colaboradores mostraram igualmente a significativa relação entre ausência de tratamento periodontal e consequências nefastas para a gravidez (Tarannum *et al*, 2007).

Num estudo de Offenbacher e colaboradores de 2009 realizado a 1760 grávidas não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas quanto ao PTB, LBW e consequências nefastas que daí surgiram no grupo sujeito a tratamento e no grupo controlo. Porém este último mostrou um agravamento significativo no estado periodontal (Offenbacher *et al*, 2009).

Outros estudos chegaram às mesmas conclusões que Offenbacher e colaboradores (Oliveira *et al*, 2001, Michalowicz *et al*, 2006, Newnham *et al*, 2009, Cruz *et al*, 2010, Macones *et al*, 2010, Weidlich *et al*, 2012). Apesar desta ausência de relação benéfica entre a gravidez e o tratamento periodontal, provou-se que o tratamento periodontal não invasivo (não cirúrgico) e o controlo de placa melhoravam a saúde periodontal na grávida (Weidlich *et al*, 2012).

Apesar de os tratamentos de urgência poderem ser realizados em qualquer altura da gravidez, o segundo trimestre é considerado o melhor período para tratamentos electivos (Kandan *et al*, 2011). Neste período a organogénese (que ocorre maioritariamente no primeiro trimestre de gestação) está completa e a mãe não está tão desconfortável, devido ao volume do corpo como no terceiro trimestre, permitindo a realização de consultas com uma duração razoável (Amar *et al*, 1994, Lee *et al*, 1999, Hilgers *et al*, 2003).

No entanto, num estudo realizado por meio de questionário a médicos, apurou-se que a maioria (88%) preferia adiar o tratamento periodontal até depois da gravidez,

apesar de 32% referir que o tratamento destartarização e alisamento radicular são seguros e 54% admitir que a doença periodontal pode ter repercussões na gravidez. Além disso 68% referiu não incluir no plano pré-natal uma avaliação do médico dentista (Al-Habashneh *et al*, 2008).

Também um questionário realizado a obstetras brasileiros mostrou que apesar de 80% dos participantes referir o fumar, pré-eclampsia, vaginose bacteriana e a doença periodontal como possíveis factores de risco para PTB e LBW, a maioria não tinha atitudes concordantes com o conhecimento mostrado, visto que o reencaminhamento para o médico dentista nem sempre acontecia (Rocha *et al*, 2011).

A Universidade da Hungria em 2009 concluiu, por meio de um estudo, que o tratamento periodontal profissional, a motivação materna e as instruções de higiene oral prestadas são efectivos na redução das taxas de PTB, induzindo também maior peso à nascença. Como resultado dos dados deste estudo, a Universidade abriu um novo departamento de modo a dar assistência a mulheres grávidas com problemas de saúde oral (Novák *et al*, 2009).

Também em 2009, Michalowicz propôs-se a avaliar se o tratamento periodontal em mulheres grávidas antes das 21 semanas de gestação alterava os níveis de mediadores inflamatórios no soro e se estes mediadores estariam associados a consequências na gravidez. Concluíram que o tratamento periodontal não cirúrgico não altera significativamente os níveis de nenhum biomarcador inflamatório e também nenhum biomarcador está significativamente associado a consequências na gravidez (Michalowicz *et al*, 2009).

Foi realizado um estudo retrospectivo de 2011 que consistiu na análise dos dados de todas as mulheres grávidas entre 2003 e 2006 (23 441 participantes) de uma seguradora de saúde que incluía, em concomitância, dados de saúde geral e dados dentários. Ao contrário da maioria dos estudos, a população alvo deste foram mulheres de médio e elevado estrato económico. Os dados demonstraram então que mulheres que receberam tratamento periodontal depois do parto ou tratamento dentário profiláctico durante a gravidez tinham menor prevalência de problemas pós-parto comparadas com aquelas que receberam tratamento antes da gravidez ou não receberam nenhuma forma de tratamento dentário (Albert *et al*, 2011). O único estudo publicado, realizado nos mesmos parâmetros, concluiu que a doença periodontal é um factor de risco

independente para problemas na gravidez em mulheres de classe social média (Pitiphat *et al*, 2008).

Isto vem apoiar a posição da *American Dental Association guidelines* sobre o tratamento dentário durante a gravidez. Esta recomenda a aplicação de protocolos simples, como a profilaxia oral ou instrução para medidas preventivas a implementar em casa (Albert *et al*, 2011).

Então, que factores podem explicar a ausência de efeitos do tratamento periodontal no parto prematuro? Uma explicação pode ser a de que, de facto, a doença periodontal não influencia a percentagem de partos prematuros. A evidência recolhida até hoje não é suficientemente forte para concluir que a doença periodontal é uma causa ou um modificador combinado com outros factores, do parto prematuro (Offenbacher *et al*, 2009).

Pode não ser a doença periodontal que esteja a causar o parto prematuro, mas sim outro factor sistémico presente simultaneamente na mulher com doença periodontal e com problemas na gravidez, como uma resposta inflamatória exagerada que possa explicar a resposta clínica da infecção oral e o processo inflamatório associado às complicações obstétricas. Neste modelo explicativo a doença periodontal contribui para a resposta inflamatória e pode ser um modificador da relação entre outras condições e a gravidez (por exemplo a vaginose subclínica e o parto prematuro) (Offenbacher *et al*, 2009; Hart *et al*, 2012).

Várias hipóteses se têm levantado. É possível que exista também um factor genético ou ambiental que em determinadas condições coloque o paciente em risco tanto para a doença periodontal como para o parto prematuro de baixo peso à nascença. Alguns pacientes com doença periodontal têm sido descritos como tendo uma hiper-resposta monocítica ao antigénio periodontal o que resulta no aumento substancial da secreção de mediadores inflamatórios (3 a 5 vezes superior). Pacientes com esta hiper-resposta imune estão em risco tanto para a doença periodontal como para o PTLBW (Offenbacher *et al*, 1996; Hart *et al*, 2012).

Uma outra explicação pode ser que, apesar da doença periodontal aumentar o risco de parto prematuro, o tratamento não reduz esse risco. Em 2010 e 2011 duas meta-análises falharam o seu objectivo de comprovar os benefícios do tratamento da doença

periodontal para a gravidez (Polyzos *et al*, 2010; Baccaglini *et al*, 2011). Outra meta-análise realizada com o objectivo de verificar se existia evidência científica suficiente para suportar a hipótese de que o tratamento periodontal reduz os índices de PTB e LBW, concluiu que o tratamento periodontal não pode ser recomendado durante a gravidez com o intuito de reduzir o PTB e o LBW (Fogacci *et al*, 2011).

Porém não se pode excluir a possibilidade de que uma mulher que tenha a doença controlada no primeiro trimestre de gravidez ou mesmo antes de engravidar possa ter uma menor probabilidade de experienciar problemas na gravidez (Polyzos *et al*, 2010; Hart *et al*, 2012). Isto porque apesar de não haver certezas da relação entre doença periodontal e parto pré-termo, a probabilidade desta associação é muito elevada.

Por outro lado a intervenção periodontal pode não ser suficiente por si só para restituir a saúde periodontal aos participantes. É de notar que o tratamento da doença periodontal nem sempre é bem-sucedido e a gravidez em si representa um risco adicional para o aparecimento e progressão da doença periodontal (Offenbacher *et al*, 2009). A permanência de elevados níveis de infecção periodontal pós-tratamento, em alguns estudos, pode ser uma explicação para estes resultados contraditórios, pondo-se em causa a eficácia dos tratamentos periodontais não cirúrgicos (Weidlich *et al*, 2012). É sabido que o tratamento periodontal cirúrgico, tratamento este de recurso para pacientes com inflamação persistente e/ou bolsas periodontais profundas mesmo com correcta higiene oral mantida, não é realizado em pacientes grávidas, dado o seu carácter mais invasivo.

Existe também uma ampla evidência que os periodontopatógenos como *Porphyromonas gingivalis* e *Campylobacter rectus* possuem tropismo placentário e causam a exposição fetal in útero, o que faz com que o seu potencial dano para a gravidez esteja bem documentado. Porém as tentativas de reduzir ou eliminar estes agentes infecciosos por meio do tratamento periodontal têm sido ineficazes (Madianos *et al*, 2001).

A ausência de efeitos do tratamento pode também ser devido às diferenças de respostas sistémicas consoante o estágio da doença, depois da destartarização e alisamento radicular. Por exemplo, nos casos mais severos, o tratamento pode conduzir a elevados níveis em circulação de citocinas inflamatórias. Deste modo, tem sido

reportado que o tratamento é mais efectivo quando aplicado em pacientes com doença periodontal ligeira (Polyzos *et al*, 2010).

Foi referido que pacientes sujeitos a tratamento periodontal não cirúrgico mostraram um significativo aumento de TNF- α e IL-6 no plasma, imediatamente após a intervenção, o que sugere uma substancial inoculação de bactérias aquando do tratamento mecânico. Este facto pode ser importante em casos de tratamentos de fertilidade, em que se deve dar um intervalo de tempo entre o tratamento periodontal e o de fertilidade (Hart *et al*, 2011).

Resultados contraditórios entre estudos clínicos e epidemiológicos não ocorrem somente em relação à doença periodontal e risco de PTB e LBW. Muitos estudos demonstraram que uma terapia antibiótica no caso de infecções vaginais (consideradas como uma das causas major de parto prematuro) durante a gravidez é eficaz, porém falharam ao tentar provar a redução de ocorrência de partos prematuros aquando da implementação da terapia (Simcox *et al*, 2007; Weidlich *et al*, 2012).

Um estudo realizado em 2011 dedicou-se à análise do tratamento antes e durante a gravidez, pretendo descobrir qual o mais vantajoso. De facto, o tratamento antes da gravidez poderia ser mais intensivo, com o uso de coadjuvantes terapêuticos, como antibiótico, com menor risco para o feto e com menor stress associado para a grávida. Haveria então, depois da erradicação da doença por tratamento especializado (médicos dentistas e higienistas orais), uma higiene oral mantida (Xiong *et al*, 2011).

Os melhores resultados surgem na ausência de doença periodontal, o que sugere que a prevenção é o melhor tratamento, não só na doença periodontal, como em múltiplas outras doenças durante a gravidez (Novák *et al*, 2009; Offenbacher *et al*, 2009). Por isso, presentemente, na ausência de evidência científica clara de relação causa-efeito entre tratamento periodontal-benefício para a gravidez, o melhor conselho que o médico dentista pode dar à mulher é o de prevenir.

A prevenção é a única estratégia que tem benefícios imediatos, na medida em que diminui as intervenções quando a mãe e o feto se encontram mais vulneráveis (Jeffcoat *et al*, 2001).

9. CONCLUSÃO

Uma grande fatia da evidência científica disponível até à época encara a doença periodontal como um factor de risco para o parto prematuro e baixo peso à nascença. Esta associação parece estar relacionada com o aumento dos produtos bacterianos e mediadores inflamatórios na bolsa periodontal e a sua entrada em circulação. Os mediadores inflamatórios podem lesar directamente a placenta por destruição tecidular e alterar as trocas mãe-feto ou induzir o parto, dada a sua intervenção nas contracções uterinas e dilatação do cérvix. Os produtos bacterianos podem lesar directamente o feto, cuja extensão das lesões vai definir a consequência para a gravidez, ou podem provocar a libertação de mediadores inflamatórios e resultar igualmente em parto prematuro.

No entanto existe uma clara heterogeneidade entre os estudos publicados. É crucial que mais estudos que incluam o mesmo objectivo de estudo, grandes amostras populacionais, definições concretas e iguais de doença periodontal, iguais medidas de diagnóstico da mesma e adequado controlo de outros factores de risco para a PTB e LBW sejam realizados de modo a que possamos fechar este capítulo, pôr a evidência científica a favor da humanidade e combater este flagelo na saúde mundial.

O contínuo aumento do parto prematuro exige novas formas terapêuticas e a implementação de programas de protecção de mães em risco. Apesar de actualmente não existir evidência científica suficiente que permita a implementação do tratamento periodontal nas medidas pré-natais com o objectivo de reduzir os perigos para a gravidez, é responsabilidade dos médicos e dentistas informar as pacientes mulheres da possibilidade da doença periodontal poder aumentar o risco de consequências nefastas para a gravidez bem como originar problemas de desenvolvimento com repercussões nefastas para a criança.

É comum pacientes, médicos e dentistas evitarem o tratamento oral durante a gravidez apesar de se saber que se trata de um tratamento seguro e que promove uma melhoria na saúde oral materna. A gravidez é por excelência a altura em que a mulher se encontra mais motivada a fazer alterações nos seus hábitos de saúde, sendo portanto uma óptima altura para consciencializá-la para a importância da saúde oral como parte integrante da saúde geral.

10. BIBLIOGRAFIA

1. Africa C, Kayitenkore J, Bayingana C. Examination of maternal gingival crevicular fluid for the presence of selected periodontopathogens implicated in the pre-term delivery of low birthweight infants. *Virulence* 2010; 1(4): 254-259.
2. Africa C. Oral colonization of Gram-negative anaerobes as a risk factor for preterm birth. *Virulence* 2011; 2(6): 498-508.
3. Agueda A, Ramón J, Manau C, Guerrero A, Echeverri'a J. Periodontal disease as a risk factor for adverse pregnancy outcomes: a prospective cohort study. *J Clin Periodontol* 2008; 35: 16–22.
4. Albert D, Begg M, Andrews H, Williams S, et al. An Examination of Periodontal Treatment, Dental Care, and Pregnancy Outcomes in an Insured Population in the United States. *Am J Public Health* 2011;101: 151–156.
5. Al-Habashneh R, Aljundi S, Alwaeli H. Survey of medical doctors' attitudes and knowledge of the association between oral health and pregnancy outcomes. *Int J Dent Hygiene* 2008; 214–220.
6. Amar S, Chung K. Influence of hormonal variation on the periodontium in women. *Periodontology 2000* 1994; 6: 79-87.
7. American Dental Association. International workshop for a classification of periodontal diseases and conditions papers. *Annals of Periodontology* 1999; 4(1): 1–112.
8. Arce R, Diaz P, Barros S, Galloway P. Characterization of the invasive and inflammatory traits of oral *Campylobacter rectus* in a murine model of fetoplacental growth restriction and in trophoblast cultures. *J Reprod Immunol* 2010; 84(2): 145–153.
9. Baccaglini L. A meta-analysis of randomized controlled trials shows no evidence that periodontal treatment during pregnancy prevents adverse pregnancy outcomes. *JADA* 2011; 142: 1192-1193.

10. Beck S, Wojdyla D, Say L, Betran A, et al. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bull World Health Organ* 2010; 88: 31–38.
11. Bobetsis Y, Barros S, Offenbacher S. Exploring the relationship between periodontal disease and pregnancy complications. *JADA* 2006; Volume 137: 7-13.
12. Boggess K, Beck J, Murtha A, Moss K, Offenbacher S. Maternal periodontal disease in early pregnancy and risk for a small-for-gestational-age infant. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2006; 194: 1316–22.
13. Boggess K, Edelstein B. Oral Health in Women During Preconception and Pregnancy: Implications for Birth Outcomes and Infant Oral Health. *Matern Child Health J* 2006; 10: 169–174.
14. Boggess K, Madianos P, Preisser J, Moise J, Offenbacher S. Chronic maternal and fetal Porphyromonas gingivalis exposure during pregnancy in rabbits. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192(2): 554-7.
15. Bretelle F, Sabatier F, Shojai R, et al. New insight in physiopathology of preeclampsia and intra uterine growth retardation: Role of inflammation. *Gynecol Obstet Fertil* 2004; 32: 482-489.
16. Campo P, Xue X, PhD, Wang M, PhD, Caughy M. Neighborhood Risk Factors for Low Birthweight in Baltimore: A Multilevel Analysis. *American Journal of Public Health* 1997; 87: 1113-1118.
17. Cetin I, Pileri P, Villa A, Calabrese S. Pathogenic Mechanisms Linking Periodontal Diseases With Adverse Pregnancy Outcomes. *Reproductive Sciences* 2012.
18. Chambrone L, Pannuti CM, Guglielmetti MR, Chambrone LA. Evidence grade associating periodontitis with preterm birth and/or low birth weight. II. A systematic review of randomized trials evaluating the effects of periodontal treatment. *J Clin Periodontol* 2011; 38: 902–914.
19. Collins J, Smith M, Arnold R, Offenbacher S. Effects of Escherichia coli and Porphyromonas gingivalis Lipopolysaccharide on Pregnancy Outcome in the Golden Hamster. *Infection and Immunity* 1994; 4652-4655.

- 20.**Collins J, Windley H, Arnold R, Offenbacher S. Effects of a *Porphyromonas gingivalis* Infection on Inflammatory Mediator Response and Pregnancy Outcome in Hamsters. *Infection and Immunity* 1994; 4356-4361.
- 21.**Corbella S, Del Fabbro M, Taschieri S, Francetti L. Periodontal disease and adverse pregnancy outcomes: a systematic review. *Italian Oral Surgery* 2011; 10(4): 1-15.
- 22.**Crowther C, Thomas N, Middleton P, Chua MC, Esposito M. Treating periodontal disease for preventing preterm birth in pregnant women (Protocol). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009; 2.
- 23.**Cruz S, Costa M, Gomes-Filho I, Barreto M, et al. Periodontal therapy for pregnant women and cases of low birthweight: An intervention study. *Pediatrics International* 2010; 52: 57–64.
- 24.**Cugini M, Haffajee A, Smith C, Kent J, Socransky S. The effect of scaling and root planing on the clinical and microbiological parameters of periodontal diseases: 12-month results. *J Clin Periodontol* 2000; 27(1): 30-6.
- 25.**Dasanayake A. Poor Periodontal Health of the Pregnant Woman as a Risk Factor for Low Birth Weight. *Annals of Periodontology* 1998, 3(1): 206-212.
- 26.**D'Aiuto F, Parkar M, Andreou G, Suvan J, et al. Periodontitis and Systemic Inflammation: Control of the Local Infection is Associated with a Reduction in Serum Inflammatory Markers. *J Dent Res* 2004; 83: 156.
- 27.**Darveau P, Tanner A, Page C. The microbial challenge in periodontitis. *Periodontol* 2000 1997; 14: 12-32.
- 28.**Dekker G, Lee S, North R, McCowan L, et al. Risk Factors for Preterm Birth in an International. Prospective Cohort of Nulliparous Women. *PLoS ONE* 2012; 7(7).
- 29.**Dörtbudak O, Eberhardt R, Ulm M, Persson GR: Periodontitis, a marker of risk in pregnancy for preterm birth. *J Clin Periodontol* 2005; 32: 45–52.
- 30.**Ebersole J, Steffen M, Holt S, Kesavalu L. Systemic inflammatory responses in progressing periodontitis during pregnancy in a baboon model. *Clinical and Experimental Immunology* 2010; 162: 550–559.

- 31.Evaldson G, Lagrelius A, Winiarski J. Premature rupture of the membranes. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1980; 59: 385-391.
- 32.Fogacci M, Vettore M, Leão A. Effect of Periodontal Therapy on Preterm Low Birth Weight - A Meta-Analysis. *Obstetrics & Gynecology* 2011; 117(1): 153-165.
- 33.Gaffar A, Volpe R. Gingivitis: an inflammatory periodontal disease. *Compend Contin Educ Dent* 2004; 25(1): 1-60.
- 34.Genco J, Ho W, Kopman J, Grossi G, Dunford G. Models to Evaluate the Role of Stress in Periodontal Disease. *Ann periodontol* 1998; 3: 208-302.
- 35.George A, Johnson M, Blinkhorn A, Ellis S, et al. Promoting oral health during pregnancy: current evidence and implications for Australian midwives. *Journal of Clinical Nursing*; 19: 3324–3333.
- 36.Gibbs S, Romero R, Hillier L, Eschenbach A, Sweet L. A review of premature birth and subclinical infections. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 1515-1528.
- 37.Goldenberg L, Culhane J, Iams J, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008; 371: 75 – 84.
- 38.Goldenberg L, Hauth C, Andrews W. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med* 2000; 342: 1500-1507
- 39.Gomes-Filho I, Cruz S, Rezende E, Silveira B. Periodontal Status as Predictor of Prematurity and Low Birth Weight. *Journal of Public Health Dentistry* 2006; 66(4): 295-298
- 40.Gürsoy M, Pajukanta R, Sorsa T, Ko'no'nen E. Clinical changes in periodontium during pregnancy and post-partum. *J Clin Periodontol* 2008; 35: 576–583.
- 41.Habashneh R, Khader Y, Jabali O, Alchalabi H, et al. Prediction of Preterm and Low Birth Weight Delivery by Maternal Periodontal Parameters: Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve Analysis. *Matern Child Health J* 2012.
- 42.Han Y. Can oral bacteria cause pregnancy complications?. *Women's Health* 2011; 7(4): 401–404.

- 43.**Han Y, Ikegami A, Bissada NF, Herbst M, Redline RW, Ashmead GG. Transmission of an uncultivated *Bergeyella* strain from the oral cavity to amniotic fluid in a case of preterm birth. *J. Clin. Microbiol* 2006, 44(4), 1475–1483.
- 44.**Hart R, Doherty D, Pennell C, Newnham I, Newnham J. Periodontal disease: a potential modifiable risk factor limiting conception. *Human Reproduction* 2012; 0(0): 1–11.
- 45.**Hattersley A, Tooke J. The fetal insulin hypothesis: an alternative explanation of the association of low birthweight with diabetes and vascular disease. *Lancet* 1999; 353(9166): 1789-92.
- 46.**Hilgers K, Douglas J, Mathieu GP. Adolescent Pregnancy: Review of dental treatment guidelines. *Pediatr Dent*. 2003; 25(5): 459-67.
- 47.**Hillier S, Nugent R, Eschenbach D, Krohn M, Martin D, Cotch M. Association between bacterial vaginosis and pre term low birth weight infant. *N Engl J Med* 1995; 333: 1515-25.
- 48.**Jeffcoat M., Geurs N, Reddy M, Cliver S, et al.Periodontal infection and preterm birth - Results of a prospective study. *JADA* 2001; 132: 875-880.
- 49.**Jeffcoat M, Hauth J, Geurs N, Reddy M, Cliver S, Hodgkins P, Goldenberg R. Periodontal disease and preterm birth: results of a pilot intervention study. *J Periodontol* 2003; 74(8): 1214-8.
- 50.**Kandan P, Menaga V, Kumar R. Oral health in pregnancy (Guidelines to gynaecologists, general physicians & oral health care providers). *J Pak Med Assoc* 2011; 61 (10): 1009-1014.
- 51.**Kassab P, Colombier M-L, Kaminski M, Lelong N, Sixou M, Nabet C, for the EPIPAP group. Impact of periodontitis definition in epidemiological research. Results from the EPIPAP study in postpartum women. *Eur J Oral Sci* 2011; 119: 156–162.
- 52.**Katz J, Chegini N, Shiverick K, Lamont R. Localization of *P. gingivalis* in Preterm delivery Placenta. *J Dent Res* 2009; 88(6): 575-578.
- 53.**Kimberlin D, Hauth J, Owen J, Bottoms S, et al. Indicated versus spontaneous preterm delivery: An evaluation of neonatal morbidity among infants weighing ≤ 1000 grams at birth. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 683-9.

- 54.**Kinane D, Bouchard P. Periodontal diseases and health: Consensus Report of the Sixth European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol* 2008; 35 (8): 333–337.
- 55.**Kinane D. Causation and pathogenesis of periodontal disease. *Periodontology* 2000 2001; 25: 8–20.
- 56.**Kramer M. Determinants of low birth weight: methodological assessment and meta-analysis. *Bulletin of the World Health Organization* 1987; 65 (5): 663-737.
- 57.**Kunnen A, van Doormaal JJ, Abbas F, Aarnoudse JG, van Pampus MG, Faas MM. Periodontal disease and pre-eclampsia: a systematic review. *J Clin Periodontol* 2010; 37: 1075–1087.
- 58.**Lachat M, Solnik A, Nana A, Citron T. Periodontal Disease in Pregnancy - Review of the Evidence and Prevention Strategies. *J Perinat Neonat Nurs* 2011; 25(4): 312–319.
- 59.**Laine M. Effect of pregnancy on periodontal and dental health. *Acta Odontol Scand* 2002; 60: 257 –264.
- 60.**Lawn J, Cousens S, Darmstadt G, Bhutta Z, et al. 1 year after The Lancet Neonatal Survival Series — was the call for action heard? *Lancet* 2006; 367: 1541-7.
- 61.**Lee A, McWilliams M, Janchar T. Care of the pregnant patient in the dental office. *Dental Clinics of north America* 1999; 43(3): 485-494.
- 62.**Lin D, Smith M, Champagne C, Elter J, et al. Porphyromonas gingivalis Infection during Pregnancy Increases Maternal Tumor Necrosis Factor Alpha, Suppresses Maternal Interleukin-10, and Enhances Fetal Growth Restriction and Resorption in Mice. *Infection and Immunity* 2003; 5156–5162.
- 63.**Lin D, Smith M, Elter J, Champagne C, et al. Porphyromonas gingivalis Infection in Pregnant Mice Is Associated with Placental Dissemination, an Increase in the Placental Th1/Th2 Cytokine Ratio, and Fetal Growth Restriction. *Infection and Immunity* 2003; 5163–5168.
- 64.**Löe H, Theilade E, Jensen S. Experimental gingivitis in man. *J Periodontol* 1965; 36: 177–187.
- 65.**López N, Silva I, Ipinza J, Gutiérrez J. Periodontal Therapy Reduce the Rate of Preterm Low Birth Weight in Women With Pregnancy-Associated Gingivitis. *J Periodontol* 2005; 76: 2144-2153.
- 66.**López N, Smith P, Gutierrez J. Periodontal Therapy may reduce the risk of preterm low birth weight in women with periodontal disease: a randomized controlled trial. *J Periodontol* 2002; 73: 911-924.

- 67.**Loughna P. Intra-uterine growth restriction: investigation and management. *Current Obstetrics & Gynaecology* 2003; 13: 205-211.
- 68.**Macones G, Parry S, MD; Nelson D, Strauss J. Treatment of localized periodontal disease in pregnancy does not reduce the occurrence of preterm birth: results from the Periodontal Infections and Prematurity Study (PIPS). *American Journal of Obstetrics* 2010; 202: 147-e8.
- 69.**Madianos P, Lieff S, Murtha A, et al. Maternal periodontitis and prematurity, II: maternal infection and fetal exposure. *Ann Periodontol* 2001; 6(1): 175-82.
- 70.**Manau C, Echeverria A, Agueda A, Guerrero A, Echeverria JJ. Periodontal disease definition may determine the association between periodontitis and pregnancy outcomes. *J Clin Periodontol* 2008; 35: 385–397.
- 71.**Mannem S, Chava V. The relationship between maternal periodontitis and preterm low birth weight: A case-control study. *Contemp Clin Dent* 2011; 2: 88-93.
- 72.**Mascarenhas P, Gapski R, Al-Shammari K, Wang H-L. Influence of sex hormones on the periodontium. *J Clin Periodontol* 2003; 30: 671–681.
- 73.**Matijasevich A, Cesar J, Santos I, Barros A, et al. Hospitalizations during infancy in three population-based studies in Southern Brazil: trends and differentials. *Cad Saude Publica* 2008; 24(3): 437-43.
- 74.**McDonald M, O’Loughlin A, Jolley P, Vigneswaran R, McDonald J. Vaginal infections and preterm labor. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1991; 98(5): 427–35.
- 75.**Michalowicz B, Durand R. Maternal periodontal disease and spontaneous preterm birth. *Periodontology* 2000 2007, 44: 103–112.
- 76.**Michalowicz B, Hodges J, DiAngelis A, Lupo V, et al. Treatment of Periodontal Disease and the Risk of Preterm Birth. *N Engl J Med* 2006; 355: 18.
- 77.**Michalowicz B, Hodges J, Novak M, Buchanan W, et al. Change in periodontitis during pregnancy and risk of pre-term birth and low birthweight. *J Clin Periodontol* 2009; 36: 308–314.
- 78.**Michalowicz B, Novak M, Hodges J, DiAngelis A, et al. Serum Inflammatory Mediators in Pregnancy: Changes After Periodontal Treatment and Association With Pregnancy Outcomes. *J Periodontol* 2009; 80: 1731 – 1741.
- 79.**Mitchell-Lewis D, Engebretson S, Chen J, Lamster I, Papapanou P. Periodontal infections and pre-term birth: early findings from a cohort of young minority women in New York. *Eur J Oral Sci* 2001; 109(1): 34-9.

- 80.** Mobeen N, Jehan I, Banday N, Moore J. Periodontal disease and adverse birth outcomes: a study from Pakistan. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198: 514.e1-514.e8.
- 81.** Moore S, Ide M, Coward P, Randhawa M. A prospective study to investigate the relationship between periodontal disease and adverse pregnancy outcome. *British Dental Journal* 2004; 197(5): 251-258.
- 82.** Moss K, Beck J, Offenbacher S. Clinical risk factors associated with incidence and progression of periodontal conditions in pregnant women. *J Clin Periodontol* 2005; 32: 492–498.
- 83.** Newnham J, Newnham I, Ball C, Wright M. Treatment of Periodontal Disease During Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology* 2009; 114 (6): 1239-1248.
- 84.** Nilofer A, Raju V, Dakshayini B, Zaki S. Screening in high-risk group of gestational diabetes mellitus with its maternal and fetal outcomes. *Indian J Endocrinol Metab* 2012; 16:1; 74–78.
- 85.** Novák T, Radnai M, Gorzó I, Urbán E, et al. Prevention of Preterm Delivery with Periodontal Treatment. *Fetal Diagn Ther* 2009; 25: 230–233.
- 86.** Nugteren J, Snijder C, Hofman A, Jaddoe V, et al. Work-Related Maternal Risk Factors and the Risk of Pregnancy Induced Hypertension and Preeclampsia during Pregnancy. The Generation R Study. *PLoS ONE* 2012; 7(6).
- 87.** Offenbacher S, Beck J. Has Periodontal Treatment Failed to Reduce Adverse Pregnancy Outcomes? The Answer May Be Premature. *J Periodontol* 2007; 78(2): 195-7.
- 88.** Offenbacher S, Beck J, Jared H, Mauriello S, et al. Effects of Periodontal Therapy on Rate of Preterm Delivery A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol* 2009; 114: 551–9.
- 89.** Offenbacher S, Boggess KA, Murtha AP, et al. Progressive periodontal disease and risk of very preterm delivery (published correction appears in *Obstet Gynecol* 2006;107[5]:1171). *Obstet Gynecol* 2006; 107(1): 29-36.
- 90.** Offenbacher S, Jared H, O'Reilly P, Wells S, Salvi G, Lawrence H, et al. Potential pathogenic mechanisms of periodontitis associated pregnancy complications. *Ann Periodontol* 1998; 3: 233-50.
- 91.** Offenbacher S, Katz V, Fretik G, Collins J, et al. Periodontal Infection as a Possible Risk Factor for Preterm Low Birth Weight. *J Periodontol* 1996; 67: 1103-1113.
- 92.** Offenbacher S, Lieff S, Boggess K, Madianos P, et al. Maternal Periodontitis and Prematurity. Part I: Obstetric Outcome of Prematurity and Growth Restriction. *Ann Periodontol* 2001; 6: 164-174.

93. Offenbacher S. Periodontal diseases: Pathogeneses. *Ann Periodontol* 1996; 1: 821-878.
94. Ohlsson A, Shah P. Determinants and prevention of low birthweight: a synopsis of the evidence. IHE Report. Edmonton (AB): *Institute of Health Economics*; 2008.
95. Oliveira A, Oliveira P, Cota L, Silami C, et al. Magalhães Periodontal therapy and risk for adverse pregnancy outcomes. *Clin Oral Invest* 2011; 15: 609 – 615.
96. Ovalle A, Gamonal J, Martínez M, Silva N. Relación entre enfermedad periodontal, infección bacteriana ascendente y patología placentaria con parto prematuro. *Rev Méd Chile* 2009; 137: 504-514.
97. Pararas M, Skevaki C, Kafetzis D. Preterm birth due to maternal infection: causative pathogens and modes of prevention. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006 25: 562 – 569.
98. Persson R, Hitti J, Verhelst R, Vaneechoutte M. The vaginal microflora in relation to gingivitis. *BMC Infectious Diseases* 2009, 9:6
99. Pitiphat W, Joshipura KJ, Gillman MW, et al. Maternal periodontitis and adverse pregnancy outcomes. *Community Dent Oral Epidemiol* 2008; 36(1): 3–11
100. Polyzos P, Polyzos I, Mauri D, Tzioras S, et al. Effect of periodontal disease treatment during pregnancy on preterm birth incidence: a metaanalysis of randomized trials. *American Journal of Obstetrics* 2009.
101. Polyzos P, Polyzos I, Zavos A, Valachis A, et al. Obstetric outcomes after treatment of periodontal disease during pregnancy: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010.
102. Rocha J, Chaves V, Urbanetz A, Baldissera R, Rösing C. Obstetricians' knowledge of periodontal disease as a potential risk factor for preterm delivery and low birth weight. *Braz Oral Res* 2011; 25(3): 248-54.
103. Romero R, Espinosa J, Mazor M, Chaiworapongsa T. The preterm parturition syndrome. In: Critchley H, Bennett P, Thornton S, eds. Preterm birth. London: *RCOG Press* 2004.
104. Santos-Pereira S, Giraldo P, Saba-Chujfi E, Amaral R, Morais S, Fachini A, Gonçalves A: Chronic periodontitis and pre-term labour in Brazilian pregnant women: an association to be analysed. *J Clin Periodontol* 2007; 34: 208–213.
105. Saraiva M, Bettiol H, Barbieri M, Silva A. Are intrauterine growth restriction and preterm birth associated with dental caries? *Community Dent Oral Epidemiol* 2007; 35: 364–376.
106. Scannapieco A. Periodontal inflammation: from gingivitis to systemic disease? *Compendium* 2004; 25: 16-25.

- 107.**Sheiham A, Netuveli GS. Periodontal diseases in Europe. *Periodontology* 2000 2002; 29: 104–21.
- 108.**Simcox R, Sin WT, Seed PT, Briley A, Shennan AH. Prophylactic antibiotics for the prevention of preterm birth in women at risk: a meta-analysis. *Obstet Gynaecol* 2007; 47: 368-77.
- 109.**Siqueira F, Cota L, Costa J, Haddad J, et al. Intrauterine Growth Restriction, Low Birth Weight, and Preterm Birth: Adverse Pregnancy Outcomes and Their Association With Maternal Periodontitis. *J Periodontol* 2007; 78(12).
- 110.**Socransky S, Haffajee D, Cugini A, Smith C, Kent L. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol* 1998; 25(2): 134-44.
- 111.**Souccar N, Chakhtoura M, Ghafari J, Abdelnoor A. Porphyromonas gingivalis in dental plaque and serum C-reactive protein levels in pregnancy. *J Infect Dev Ctries* 2010; 4(6): 362-366.
- 112.**Srinivas S, Parry S, M.D.Periodontal Disease and Pregnancy Outcomes: Time to Move On?. *Journal of Women's Health* 2012; 21(2): 121-125.
- 113.**Tarannum F, Faizuddin M. Effect of Periodontal Therapy on Pregnancy Outcome in Women Affected by Periodontitis. *J Periodontol* 2007; 78: 2095-2103.
- 114.**Tarannum F, Faizuddin M, Madaiah H. Gingival crevicular fluid prostaglandin E 2 level as a predictor of preterm low birth weight: a pilot investigation. *Journal of Oral Science* 2011; 53(3): 293-300.
- 115.**Treloar A, Macones A, Mitchell E, Martin G. Genetic influences on premature parturition in an Australian twin sample. *Twin Res* 2000; 3:80-82.
- 116.**United Nations Children's Fund and World Health Organization. Low birth weight: country, regional and global estimates. New York (NY): *UNICEF* 2004.
- 117.**Uppal A, Uppal S, Pinto A, Dutta M. The effectiveness of periodontal disease treatment during pregnancy in reducing the risk of experiencing preterm birth and low birth weight. *JADA* 2010; 141: 1423-1434.
- 118.**Vergnes J, Kaminski M, Lelong N, Musset A, et al. Maternal dental caries and pre-term birth: Results from the EPIPAP study. *Acta Odontologica Scandinavica*, 2011; 69: 248 – 256.
- 119.**Vettore M, Lamarca G, Leão A, Thomaz F. Periodontal infection and adverse pregnancy outcomes: a systematic review of epidemiological studies. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro 2006, 22(10): 2041-2053.
- 120.**Vogt M, Sallum A, Cecatti J, Morais S. Factors associated with the prevalence of periodontal disease in low-risk pregnant women. *Reproductive Health* 2012, 9:3.

- 121.** Vogt M, Sallum A, Cecatti J, Morais S. Periodontal disease and some adverse perinatal outcomes in a cohort of low risk pregnant women. *Reproductive Health* 2010; 7:29.
- 122.** Wadhwa P, Garite T, Porto M, Glynn L, et al. Placental corticotropin-releasing hormone (CRH), spontaneous preterm birth, and fetal growth restriction: A prospective investigation. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2004; 191, 1063-9.
- 123.** Weidlich P, Moreira C, Fiorini T, Musskopf M, et al. Effect of nonsurgical periodontal therapy and strict plaque control on preterm/low birth weight: a randomized controlled clinical trial. *Clin Oral Invest* 2012.
- 124.** Williams C, Davenport E, Sterne J, Sivapathasundaram V, et al. Mechanisms of risk in preterm low-birthweight infants. *Periodontol 2000* 2000; 23: 142-150.
- 125.** Williams R, Barnett A, Claffey N, Davis M. The potential impact of periodontal disease on general health: a consensus view. *Current Medical Research and Opinion* 2008; 24(6): 1635–1643.
- 126.** Wimmer G, Pihlstrom BL. A critical assessment of adverse pregnancy outcome and periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2008; 35(8): 380–397.
- 127.** Xiong X, Buekens P, Fraser W, Beck J, Offenbacher S. Periodontal disease and adverse pregnancy outcomes: a systematic review. *BJOG* 2006; 113: 135–143.
- 128.** Xiong X, Buekens P, Goldenberg R, Offenbacher S. Optimal timing of periodontal disease treatment for prevention of adverse pregnancy outcomes: before or during pregnancy?. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205: 111.e1-6.
- 129.** Yu V. Developmental outcome of extremely preterm infants. *Am J Perinatol* 2000; 17: 57-61
- 130.** Zachariassen R. Ovarian hormones and oral health: pregnancy gingivitis. *Compend Contin Educ Dent* 1989; 10: 352-356. 508-512.